



新型药物递送系统研究进展

龚伟^①, 杨阳^①, 金义光^②, 杜丽娜^②, 张慧^①, 梅兴国^{①*}

① 军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850;

② 军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 北京 100850

* 联系人, E-mail: newdds@126.com

收稿日期: 2011-07-18; 接受日期: 2011-08-25

doi: 10.1360/052011-584

摘要 药物递送系统系采用多学科的手段将药物有效地递送到目的部位, 从而调节药物的代谢动力学、药效、毒性、免疫原性和生物识别等. 与传统制剂相比, 药物递送系统可以提高药物的稳定性, 减少药物的降解; 减轻药物的毒副作用; 提高药物的生物利用度; 维持稳定有效的血药浓度, 避免血药浓度波动; 可以提高靶区药物浓度. 目前已发展建立了多种类型的新型药物递送系统, 其研究投入和市场份额持续快速增长, 推动着全球医药产业的发展. 本文主要就军事医学科学院毒物药物研究所近年来研究内容: 纳米靶向脂质体、新型纳米药物递送系统、长效缓释微球、口服缓控释制剂和干粉吸入制剂等研究进展作一综述.

关键词

药物递送系统
脂质体
自组装药物传递系统
微球
渗透泵
缓控释微丸
干粉吸入剂

药物研发进入了制剂创新时代, 药物递送系统(drug delivery system, DDS)已走在药物创新的最前沿, 成为市场的主导, 推动着全球医药产业的发展^[1]. DDS 可将药物有效地递送到目的部位, 药物除了能以常规速率释放外, 还可以实现定时、定位、定速和靶向释放. 与传统制剂相比, 新型 DDS 具有以下优势: (1) 能够维持稳定有效的治疗作用, 避免释药速率波动导致的血药浓度峰谷效应; (2) 靶向药物递送载体可将药物浓集于病灶部位实现靶向治疗; (3) 定时药物递送可依据生物节律调整给药剂量和频率, 达到对有节律性变化疾病更好的治疗效果; (4) 促进生物技术药物的吸收, 提高其稳定性, 发展非注射给药途径. DDS 对减少药物的治疗剂量、降低药物毒性、提高药物治疗指数具有重要的意义. 本文主要就纳米靶向脂质体、口服缓控释制剂、干粉吸入制剂、长效缓释微球和新型纳米药物递送系统作一综述.

1 纳米靶向脂质体

纳米靶向脂质体是指利用生物体某些部位或病变区特殊的生理环境及脂质体的物理性质或者通过对脂质体表面进行修饰而获得具有高靶向特征的脂质体, 根据靶向性原理可将靶向脂质体分为主动靶向脂质体和刺激敏感脂质体^[2](表 1).

纳米靶向脂质体由于抗体的异源性、修饰脂质体的体内稳定性、触发药物释放的敏感性及相关技术和设备等因素的限制, 除了热敏脂质体外仍处于实验研究阶段.

热敏脂质体又称温度敏感型脂质体, 是由具有特定相变温度(phase transition temperature, T_c)的磷脂制成. 当环境温度低于脂质体的相变温度时, 磷脂双分子层呈凝胶态, 流动性和通透性均较小, 当脂质体受热达到 T_c 时, 组成脂质体膜的磷脂分子运动加强, 其磷脂双分子层由胶晶态(gel)转变为疏松混乱的液

表 1 纳米靶向脂质体的主要类型

名称	英文名	分类	靶向原理	参考文献
光敏感脂质体	photosensitive liposomes	刺激敏感脂质体	光	[3]
热敏脂质体	thermosensitive liposomes	刺激敏感脂质体	温度	[4]
酶敏感脂质体	enzyme-sensitive liposomes	刺激敏感脂质体	酶	[5]
pH 敏感脂质体	pH-sensitive liposomes	刺激敏感脂质体	pH 值	[6]
免疫脂质体	immuno liposomes	主动靶向脂质体	抗原-抗体结合	[7]
叶酸修饰脂质体	folate-attached liposomes	主动靶向脂质体	叶酸-叶酸受体	[8]
转铁蛋白修饰脂质体	transferrin-attached liposomes	主动靶向脂质体	转铁蛋白-转铁蛋白受体	[9]
糖基化脂质体	glycosylated liposomes	主动靶向脂质体	糖基-糖基受体	[10]

晶态(liquid crystalline)(图 1), 可在短时间内释放内容物到受热部位。

自从 Yatvin 等人^[11] 1978 年报道了 DPPC 脂质体的热相变作用及其可能作为热靶向药物载体后, 热敏脂质体结合热疗用于实体瘤治疗一直是脂质体研究的热点。大量研究表明, 热敏脂质体结合热疗可以有效促进药物在加热局部累积, 从而显著增强其抑瘤效果^[12,13], 本实验室研发的多种热敏脂质体也显示了较非热敏脂质体更好的抑瘤效果^[14~16](表 2)。

热疗技术和热敏脂质体技术的发展完善使得热敏脂质体应用于临床成为可能。美国 Celsion 公司委托本实验室研发的阿霉素热敏脂质体(ThermoDox[®])已于 2007 年经美国 FDA 批准进入 III 期临床实验, 以比较将 ThermoDox 与射频消融术(RFA)结合治疗原发性肝癌与单独使用 RFA 治疗原发性肝癌的有效性和安全性, 目前临床实验已经完成。ThermoDox 是全

球首个进入 III 期临床的纳米靶向脂质体制剂, 有望在 2011 年末获得在美国的上市批准。本实验室开发的卡铂热敏脂质体与多西紫杉醇热敏脂质体通过动物实验证明其疗效优于相应的非热敏脂质体, 该技术也已转让给 Celsion 公司。本实验室攻克了脂质体载药技术、稳定性和中试放大工艺等技术难题, 建立了以热敏脂质体为代表的脂质体技术平台。本实验室与国内外企业合作, 正在进行多种化疗药物的热敏脂质体制剂的研发(表 3), 其中有的已经进入中试阶段。

热敏脂质体的上述进展证明其临床应用的巨大潜力。随着对各种类型纳米靶向脂质体的深入研究, 系统阐明其功效、靶向及透膜递送机理, 解决体内外稳定性、中试放大等关键性技术难题, 相信会有更多高效低毒的纳米靶向脂质体应用于临床, 造福于广大肿瘤和其他疾病患者。

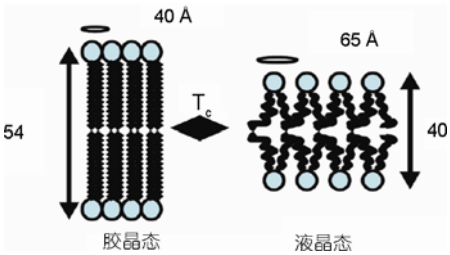


图 1 热敏脂质体磷脂膜相变示意图

表 2 不同药物的热敏溶离脂质体的抑瘤率

药物名称	抑瘤率		
	普通注射液	普通脂质体	热敏脂质体
多西紫杉醇	58.11%	66.76%	80.55%
奥沙利铂	53.1%	59.12%	77.83%
表阿霉素	43.1%	49.6%	61.1%
紫杉醇	49.8%	57.4%	75.6%

2 新型纳米药物递送系统

纳米技术对医药产业尤其是新型给药系统的影响愈来愈广泛和深入。纳米化可能使某些难溶性化学实体再开发成新药, 将使候选新药数量至少翻一番。纳米给药载体还可实现靶向输送、缓释给药的目的。纳米给药载体也是传递蛋白质、多肽、基因药物的有效载体^[17]。

表 3 国内正在研究的热敏脂质体药物

药物名称	研发单位	研究阶段
奥沙利铂	军事医学科学院, 上药集团	中试
紫杉醇	军事医学科学院	中试
酒石酸长春瑞滨	军事医学科学院, 上药集团	中试成
卡铂	军事医学科学院, Celsion 公司	临床前
多西紫杉醇	军事医学科学院, Celsion 公司	临床前
盐酸阿霉素	军事医学科学院, Celsion 公司	III 期临床

2.1 自组装药物传递系统

自组装药物传递系统(self-assembled drug delivery systems, SADDs)是将极性药物与长脂肪链共价结合形成两亲前药,在水中发生分子自组装形成纳米组装体(图 2)^[18]。如果药物分别连接在脂质分子的两端,称为“双头基两亲前药”,也属于 SADDs。SADDs 具有载药量大、高度分散和靶向性的特点,克服了传统药物载体包裹率低、药物易渗漏的缺点。SADDs 将前药输送到靶部位后通过水解、酶解等作用释放出原药或药物中间体发挥药理作用。

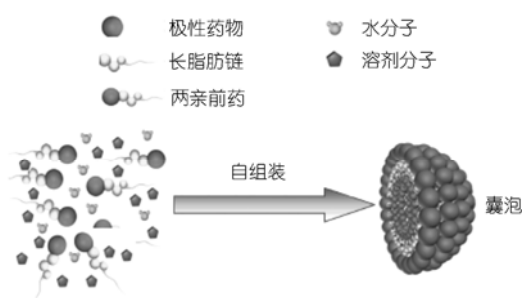


图 2 两亲前药的模拟自组装过程

本课题组对 SADDs 进行了系统的基础研究和应用开发,主要以核苷类似物抗病毒药、抗结核药、抗肿瘤药作为模型药物,与各种长链脂质分子共价结合形成两亲前药制备自组装药物递送系统。目前阿昔洛韦、去羟肌苷、齐多夫定、异烟肼、氟尿嘧啶、吉西他滨已被制备成各种形式的 SADDs,它们都呈现出纳米分散、稳定、体内靶向和控释的特点(表 4)。

2.2 纳米混悬液

许多候选新药因水溶性差、生物利用度低而放弃研发。而纳米混悬液可解决药物的溶解问题,改善药代动力学特征^[19]。采用溶剂注入法制备难溶性药物-月桂酰核黄素的纳米混悬液^[20],其结构为纳米管状,粒径为 280 nm, Zeta 电位为-24.5 mV。冷冻干燥不会破坏结构,经水重分散后,能得到均匀稳定的纳米混悬液。

2.3 新型树枝状聚合物纳米载体

聚酰胺胺(polyamidoamine, PAMAM)树枝状聚合物(dendrimer)具有稳定、无免疫原性、转运效率高

及可商品化等优点^[21]。依据肿瘤生理特点(EPR 效应、低 pH 环境)和树枝状聚合物的特点(完美纳米结构、表面有很多可结合位点、药物包裹率较低),设计制备了肿瘤靶向 pH 敏感树枝状聚合物纳米载体^[22]。此纳米载体可在弱酸性下包裹药物,转换成高 pH 后,药物能紧紧包裹于载体内部。当载体在血液循环中靶向循环到肿瘤(EPR 效应)时,由于肿瘤内部呈弱酸性,药物迅速从其中释放到肿瘤组织。此纳米载体对 5-氟尿嘧啶(5-FU)的包封率达 90%以上, pH6.5 中释放趋势明显快于 pH7.4,充分证明了药物包裹和释放的 pH 敏感性。在荷瘤小鼠模型上,也表现出较强的抗肿瘤效果。

2.4 多功能纳米给药载体

纳米给药载体的优势之一就在于经表面修饰后能在治疗或诊断上同时执行多种重要功能^[23]。以可生物降解的 PLGA 为疏水段,以单甲氧基聚乙二醇(mPEG)为亲水段,合成得到 PLGA-PEG 做为成膜材料包裹抗肿瘤药物-阿霉素制备阿霉素超声敏感纳米泡^[24]。此纳米泡除具有长循环作用外,还可利用超声所造成的空化效应(cavitation)使肿瘤细胞形成暂时的孔道,有利于药物进入肿瘤细胞内发挥药效。将紫杉醇脂质体表面用半乳糖基配体和 PEG 长链修饰,制备成紫杉醇长循环肝靶向脂质体^[25],这样不仅能增加脂质体体内循环时间,而且能使脂质体在肝脏部位靶向性聚集。

3 长效缓释微球

微球(microsphere)系指药物与适宜的载体材料,通过微型包囊技术制得的球形或类球形微粒,通常粒径在 1~250 μm ^[2]。目前,研究最多、应用最广的是以聚酯类为载体材料的微球制剂^[26]。

早在 20 世纪 80 年代中期微球技术已被应用于临床治疗中,陆续上市的抑那通(醋酸亮丙瑞林微球)、达菲林(曲普瑞林微球)等产品在肿瘤、代谢性疾病及慢性病等治疗方面得到了广泛应用。注射用微球剂型也作为控释及靶向治疗的发展方向被各大国际医药巨头所推崇。日本武田公司的亮丙瑞林微球一个产品 2006 年在美国市场的年销售额就达 6.99 亿美元,充分显示了这类产品的潜力。截止到 2007 年, FDA 批准聚酯类微球产品见表 5。中国市场上目前销售的有

表 4 几种典型的两亲前药及其自组装机体内外性质

前药			自组装机体			生物效应		
原药	中文名称	英文简称	分子结构	结构	粒径(nm)	电位(mV)	稳定性	原药释放
阿昔洛韦	硬脂酰甘油琥珀酰 阿昔洛韦			层状堆积 纳米粒	83	-31.3	稳定	较慢
去羟肌苷	胆固醇基琥珀酰 去羟肌苷			囊泡或 纳米管	50	-34.4	稳定	很慢
齐多夫定	胆固醇基磷酸 齐多夫定			囊泡	130	-28	稳定	较快
异烟肼	N-十二烷基-四氢-2H-1, 3,5-噻二嗪-5-(吡啶酰 胺)-2-硫酮	PDDT		囊泡和 纳米纤维	-	-	较稳定	较快
								无抗 HIV 活性
								抗 HIV 活性靶向 MPS 比齐多夫定 高 50 倍
								抗结核杆 菌, 有
								-

表 5 美国 FDA 批准上市的聚酯类微球产品

商品名	药物	厂商	上市时间
Vivitrol [®]	纳曲酮	Alkermes	2006
Duralease ^{®a)}	苯甲酸雌二醇	PR Pharmaceuticals	2003
Risperdal Consta [®]	利培酮	杨 森	2002
Arestin [®]	米诺环素	OraPharma	2001
Nutropin Depot [®]	生长激素	基因泰克	1998
Sandostatin [®]	奥曲肽	诺 华	1998
Decapeptyl/Trelstar [®]	曲普瑞林	德 彪	1986
Lupron Depot Enantone [®]	亮丙瑞林	武 田	1985

a) 兽用药

4 种注射用微球产品, 均是国外进口产品: 日本武田制药的抑那通(醋酸亮丙瑞林微球)、法国益普生生物技术公司的达菲林(曲普瑞林微球)、西安杨森的恒德(利培酮微球)和瑞士诺华制药的善龙(注射用醋酸奥曲肽微球)。上述产品在治疗肿瘤、代谢性疾病及慢性病等方面得到了广泛应用。

中国也在积极发展具有自主知识产权的微球技术。近年来, 微球在蛋白质和肽类药物、天然药物、治疗毒瘾或精神分裂等特殊疾病的药物等领域的研究尤为引人瞩目。

蛋白质和肽类药物在血药中的半衰期一般很短, 静脉注射后很快就被清除或降解, 因此需要频繁给药, 给病人带来了较多不便。因此对于需要长时间内持续给药的蛋白质和肽类药物, 长效微球注射剂是相当理想的给药系统。在制备蛋白质、多肽等生物技术药物的微球制剂时, 复乳-液中干燥法是目前最为常用的制备方法, 但该方法因为大量外水相的存在使得药物极易从内水相渗漏到外水相中, 造成微球的载药量不高, 包封率下降, 同时吸附于微球表面的药物容易造成较高的突释效应^[27]。对此, 以胸腺五肽为模型药物利用复乳-液中干燥法制备微球^[28], 在研究中采用了多种手段, 特别是采用了较高的 PLGA 浓度, 黏稠的载体材料可以包裹在药物液滴外层, 使形成的 W₁/O 初乳黏度较大, 阻止了药物向外水层的扩散, 制备得到的胸腺五肽微球形态良好, 平均粒径为 (28.34±0.68) μm, 载药量和包封率分别为 8.42%±0.06% 和 84.21%±0.61%, 30 天的体外累积释放百分率在 90% 以上, 体外释放曲线符合一级动力学方程。

微球制剂的应用不仅能克服天然药物传统制剂的缺点, 还能更好地发挥天然药物治疗慢性病的优势, 提高天然药物的生物活性和生物利用度。与传统制剂相比, 微球制剂具有能及时释放药物、维持较高

的血药浓度或靶向器官浓度、给药途径多样化、疗效持久、安全等优点^[29]。以紫杉醇为模型药物制备了长效注射用缓释微球^[30]。结果表明, PLGA-紫杉醇微球呈光滑球形, 平均粒径 7~37 μm, 微球包封率在 90% 以上。PLGA-紫杉醇微球具有缓释作用, 其抑瘤活性与紫杉醇从微球内的释放密切相关, 微球可以维持较长时间的有效药物浓度, 达到了更好的抑瘤效果。

对于用于戒毒或精神分裂等特殊疾病的药物, 可生物降解的注射用长效微球是一个非常理想的给药方式。将药物制成一个月甚至更长时间注射一次的微球注射剂可以显著延长给药间隔, 提高患者用药的顺应性; 药物以注射途径进入体内还能避免患者因诱惑而自行去除药物导致治疗的失败。本实验室以利培酮为模型药, PLGA 为载体材料制备缓释效果达 1 个月的微球制剂, 并考察了 LA/GA 比例及 PLGA 的分子量对微球性质的影响^[31]。结果表明, PLGA 的分子量和 PLGA 中 LA/GA 的比例对利培酮微球的性质均有一定的影响, 对微球的粒径和释放影响比较明显, 而对微球的载药量和包封率影响较小。以用于戒毒治疗的一类新药盐酸噻吩诺啡为模型药物, 制备了每月注射 1 次的盐酸噻吩诺啡微球。结果表明, 制备的微球大小均一, 表面光滑圆整, 平均粒径为 34.74 μm, 体外可持续释药 21 d。药效学研究表明盐酸噻吩诺啡微球在小鼠体内拮抗吗啡作用可以达 28 d。

4 口服缓控释制剂

根据剂量的存在方式, 口服缓控释制剂可分为单元型制剂(single unit dosage forms)和多单元型制剂(multiple unit dosage forms)两大类型。本文分别以渗透泵控释制剂和膜控型缓控释微丸作为其代表进

行论述.

4.1 渗透泵控释制剂

渗透泵控释制剂作为缓控释制剂的典型代表, 是以渗透压作为释药动力, 以零级释放动力学为特征的一种制剂技术. 其释药速率不受介质环境 pH 值、胃肠道蠕动、胃排空时间及食物等因素的影响, 而且适用于各种溶解度的药物, 是迄今为止口服控释制剂中最为理想的一种. 渗透泵制剂通过数十年的发展, 在最初的单室渗透泵片的基础上发展了多种类型的新型渗透泵制剂.

4.1.1 胃内滞留型渗透泵

该类制剂是将漂浮给药系统(floating drug delivery system, FDDS) 与渗透泵技术结合, 设计成漂浮渗透泵(floating osmotic pump system, FOP), 可以延长药物的胃部滞留时间, 提高口服生物利用度, 适用于具有吸收窗的药物、溶解度随 pH 升高而下降的药物以及治疗胃溃疡的药物. 一般胃内滞留型渗透泵的片芯为含药的渗透泵片, 外层由胃漂浮材料和药物组成; 也有采用填充气体的胶囊作为气囊提供浮力的气囊式漂浮渗透泵^[32,33]. 一种新型的胃内滞留渗透泵^[34]以药用铁粉作为气体生成剂和增重剂, 使渗透泵片滞留于胃底部, 铁粉与胃液反应生成氢气推动药物释放. 该系统药物释放完全, 零级释放, 与普通片剂相比, 其在比格犬胃内滞留时间延长 7 h.

4.1.2 微孔渗透泵(micro-porous osmotic pump, MOP)

微孔渗透泵也称之为孔隙控制渗透泵(controlled porosity osmotic pump, CPOP), 该类制剂的包衣膜中除了增塑剂外加入了水溶性致孔剂(如聚乙二醇、山梨醇、蔗糖等), 遇水后, 致孔剂溶解, 在原位形成微孔促进药物释放. 以聚乙烯吡咯烷酮 PVP K30 和 PVP K90 作为致孔剂制备的盐酸普萘洛尔的微孔/纳孔渗透泵片^[35], 其药物释放受 PVP 分子量和含量以及衣膜增重的影响. 而且采用 PVP K30 和 PVP K90 均可制备获得 24 h 释放的渗透泵片, 而 12 h 释放的渗透泵片只能采用 PVP K30 作为致孔剂才能获得.

4.1.3 自乳化渗透泵片(self-emulsifying osmotic pump tablet, SEOPT)

该类制剂是将自乳化和渗透泵相结合, 利用自

乳化提高难溶性药物的生物利用度, 利用渗透泵控制药物释放获得平稳血药浓度. 将卡维地洛制备成自乳化系统, 平均粒径约 246 nm. 然后与甘露醇等辅料混合后制备自乳化渗透泵片^[36]. 其体外 12 h 累计释放度达 85.18%, 与市售普通片比生物利用度提高, 相对生物利用度为 156.78%, 而且血药浓度更为平稳.

除此之外还有软胶囊渗透泵(液体型渗透泵)、泡腾渗透泵、结肠靶向渗透泵、溶胀型渗透泵等多种类型的新型渗透泵制剂. 中国控释制剂从基础理论研究到产品研发等方面均滞后于国外, 但近年来国内创新制剂发展速度加快, 涌现出大量的相关研究报道, 并已有一些渗透泵片产品上市或注册新药, 如硝苯地平、格列吡嗪、硫酸沙丁胺醇等. 本实验室也成功研制了盐酸普萘洛尔、酒石酸美托洛尔、利培酮、单硝酸异山梨酯和长春西汀等单层渗透泵片, 以及硝苯地平双层渗透泵片^[37]. 随着对渗透泵控释技术系统深入的研究, 开发释药更合理、结构更简单、更适合于工业生产的渗透泵制剂将是研发的重点方向.

4.2 膜控型缓控释微丸

膜控型微丸由丸芯和其外包裹的缓控释高分子聚合物半透膜组成, 利用渗透压原理或衣膜材料的溶胀爆破特性使药物从膜内缓慢向外扩散. 膜控型微丸通过选择不同渗透性的高分子材料以及添加致孔剂等方式, 可实现溶解性不同药物的缓控释或脉冲释放, 选择 pH 依赖型材料为衣膜时, 还可实现肠道定位释放.

用于包衣的聚合物主要有纤维素类和丙烯酸树脂类两大类, 其中用于缓控释包衣的纤维素类主要是乙基纤维素类, 如 Aquacoat[®] 和 Surelease[®] 等; 用于肠溶或缓控释包衣的丙烯酸树脂类主要是 Eudragit[®] 和 Kollicoat[®] 等^[38]. 选用 Eudragit RS 30D 和 Eudragit RL 30D 作为包衣材料制备酒石酸美托洛尔缓释微丸^[39], 通过调节二者的比例可以调节药物的释放速率. 当两者质量比为 9:1 时即可获得符合中国药典要求的缓释特征. 一种新的接枝共聚物 PVA-PEG 作水溶性致孔剂可有效调节药物释放, 而且在乙基纤维素中添加少量 PVA-PEG 作为包衣材料可使不同类型药物(水易溶性药物地尔硫卓和水微溶性药物茶碱)的释放不受释放介质和释放装置的影响^[40].

采用微丸脉冲技术, 如时控爆破系统(time-

controlled explosion system, TES)可以制备脉冲释药的膜控型微丸, 实现依照生物节律的定时药物递送^[41]. 采用 Aquacoat® ECD 包衣制备对乙酰氨基酚的脉冲微丸^[42], 其释放的时滞随着包衣厚度的增加而延长. 在 0.1 mol/L 的盐酸中其时滞大于 pH7.4 的磷酸缓冲液, 同时释放介质离子浓度的增加也会使释放时滞延长. 当包衣膜溶胀破裂后药物即可快速释放, pH7.4 的磷酸缓冲液中 0.9~1.8 h 即可释放 75% 以上.

选择 pH 依赖型材料作为衣膜材料可以实现药物的定位释放, 如胃滞留型微丸、结肠定位释放微丸、小肠定位释放微丸^[43]. 采用挤出-滚圆法制备 5-氨基水杨酸微丸^[44], 以不同比例的 Nutriose 和乙基纤维素作为包衣材料. Nutriose 是一种淀粉的衍生物, 可被克氏病(Crohn's disease)和溃疡性结肠炎病人的结肠中的微生物群优先降解. 这种新型的结肠靶向微丸在模拟上胃肠道的释放介质中药物的释放受到抑制; 但在肠炎患者新鲜的排泄物中其释放速率明显增加. 以 Eudragit FS 30D 做包衣材料制备结肠定位美洛昔康膜控微丸, 15%包衣水平的 Eudragit FS 30D 能使美洛昔康膜控微丸具备较理想的体内外结肠定位能力.

5 干粉吸入剂

肺部给药系统(pulmonary drug delivery system, PDDS)一般可分为 3 种: 喷雾剂、气雾剂和干粉吸入剂. 其中, 干粉吸入剂(dry powder inhalations, DPI)由于不使用氟利昂, 安全环保; 不使用乙醇和防腐剂, 对呼吸道无刺激; 不受药物溶解度的影响, 可提高载药量; 药物以固体形式存在, 更适合稳定性差的药物, 而受到国内外研究者的广泛关注^[45,46].

近十年来, 干粉吸入剂发展迅速, 上市品种不断丰富, 治疗领域不断拓展. 已由最早应用于哮喘治疗药物(色甘酸钠)向生化药物(胰岛素)、抗生素(妥布霉素)及基因药物(DNase)发展, 并有复方品种(硫酸沙丁胺醇和异丙托溴铵复方)上市, 还有将药物制成脂质体、微球、固体脂质纳米粒后供肺部吸入给药的研究报道^[47,48].

5.1 制备工艺

干粉吸入剂的制备工艺包括药物、载体的微粉化

表 6 已上市或处于研发阶段的部分干粉吸入剂^{a)}

产品	研制公司	状态
硫酸沙丁胺醇	Orion Pharma 上海华氏制药公司	已上市
喘宁碟	GlaxoSmithKline	已上市
普米克	AstraZenca	已上市
非诺特罗	Boehringer-Ingelheim	已上市
舒喘灵	GlaxoSmithKline	已上市
布地奈德	ASTA Medica	已上市
布地奈德	Schering Plough	已上市
糠酸莫米松	Schering Plough	已上市
沙美特罗	GlaxoSmithKline	已上市
丙酸氟替卡松	GlaxoSmithKline	已上市
咳乐钠	Aventis	已上市
噻托溴铵	Boehringer-Ingelheim	已上市
羟苯酸沙美特	Allen&Hanburys	已上市
丙酸倍氯米松	上海华氏制药公司	已上市
沙美特罗/丙酸氟替卡松复方制剂	GlaxoSmithKline	已上市
布地奈德/福莫特罗复方制剂	AstraZenca	已上市
扎那米韦	Biotag/ GlaxoSmithKline	已上市
环索奈德/福莫特罗	Altana/ Sanofi Aventis	研发中
氟替卡松/福莫特罗	Skyepharma/Kos	研发中
莫米松/福莫特罗	Schering-Plough Corporation/Novartis	研发中
妥布霉素	PathoGenesis	研发中
雷洛昔芬	Eli Lilly/inhale	研发中
蛙降钙素粉雾剂	AstraZenca	研发中
Fentanyl	Focus Inhalation	研发中

a) 当前干粉吸入剂的研发重点集中在供吸入用的干粉和粉末吸入装置

以及两者的混合和粉末的填装. 传统的干粉吸入剂制备方法是将药物研磨后再与载体混合. 但这样所制备的粒子电荷高、黏附性大、粉末流动性较差、剂量均一性不易控制. 目前研究比较多的是气流粉碎技术^[49]、超临界流体技术^[50]和喷雾干燥^[51]. 其中喷雾干燥法应用较为广泛, 如制备布地奈德、布地奈德、倍氯米松^[52,53]以及蛋白多肽类物质脱氧核糖核酸酶、胰岛素等^[54,55]. 本研究室采用喷雾干燥法制备了扎那米韦干粉吸入剂, 结果显示喷雾干燥法制备的粒子粒径小于 5 μm, 粒径均一, 粉末流动性较好, 显微镜下观察粒子外观规则. 药物在喷雾干燥后能增加粒子在肺部的有效沉积率, Pilcer 等人^[56]研究表明喷雾干燥后的妥布霉素肺部有效沉积率为 49.3%±0.8%, 而原料药仅为 36%±6%.

近年来, 出现了一种新的微粉化技术-喷雾冷冻干燥技术, 适合制备稳定性较差的药物, 且能够制备

出低密度、高比表面积的非晶体颗粒. Saluja 等人^[57]比较了喷雾干燥和喷雾冷冻干燥两种方法制备流感亚型疫苗, 结果表明喷雾冷冻干燥法制备的粉末能够保证抗原的完整性.

5.2 吸入装置

吸入装置对干粉吸入剂的成功研发至关重要. 自 1971 年 Fisons 在英国研制的第一个干粉吸入装置 Spinhaler 问世以来, 粉末吸入装置已由第一代的胶囊型(如 Spinhaler 和 Rotahaler 等)、第二代的多剂量泡囊型(如 Diskhaler), 发展至第 3 代的贮库型(如 Turbuhaler)^[58-61]. 第一代干粉吸入装置为被动型单剂量装置, 药物进入肺部的量与粒子大小以及通过使用呼吸产生的药物和载体的解聚有关. 第二代干粉吸入装置应用更先进的技术, 如利用穿刺力在使用者吸气的气流作用下使得干粉处于流化状态, 流化的颗粒随后通过筛网使得颗粒解聚进入肺部. 第三代吸入装置主要利用压缩气体或使用电能和机

械能来分散处方中的药物, 可实现与呼吸气流无关的精确给药, 但这类装置更加复杂, 价格也较高.

目前, 市场上干粉吸入装置超过 20 种(表 7), 国内市场上使用的多数为进口产品, 价格较高, 限制了中国干粉吸入剂的自主研发. 本研究室积极进行吸入装置方面的研究并已取得阶段性成果, 本实验室设计的单剂量胶囊型干粉吸入装置成本低廉、结构简单, 性能指标已达到或超过国外同类产品. 该装置已用于扎那米韦干粉吸入剂、盐酸氨溴索干粉吸入剂等项目的研究当中.

虽然一些新型药物递送系统已经成功应用于医药行业, 但仍存在诸多问题, 如递送载体生物环境中的稳定性、载药技术、靶向技术、药物转运、药物释放、药物载体与细胞或生物屏障的相互作用、安全性等. 随着对 DDS 相关理论和应用研究的拓展和深入, 新型药物递送系统及技术将会逐渐发展完善并趋于成熟, DDS 也必将显示更为广阔的发展前景, 获得更为广泛的应用, 造福于广大疾病患者.

表 7 部分上市的干粉吸入装置^[62]

单剂量胶囊型 (制造商)	多剂量型	
	泡囊型(制造商)	贮库型(制造商)
Aerolizer (Novartis)	Dishaler (GlaxoSmithKline)	Airmax (Norton Healthcare)
Cyclohaler (Pharmachemie)	Diskus/Accuhaler (GlaxoSmithKline)	AsmanexTwisthaler (Schering-Plough Corporation)
Eclipse (SanofiAventis)	GyroHaler (Vectura)	Aspirair (Vectura)
FlowCaps (Hovione)	Spiros (Dura)	C200 (Innovata Biomed L td)
Handihaler (Boehringer Ingelhein)	Xcebvaair (Meridica)	Clickhaler (Innovata Biomed L td)
ISF Haler (ISF)	Acu-Breathe (Respirics)	CertiHaler/Skyehaler (Skyepharma)
Inhalator (Boehringer Ingelhein)		Eclipse (Aventis)
Monahaler (Miat)		Easyhaler (Orion Pharma)
Rotahaler (Glaxo smithkline)		Maghaler/Jethaler (Mundipharma)
Spinhaler (Fisons/RPR's)		Novolizer (Viatris)
TwinCaps (Hovione)		Pulvinal (Chiesi)
		Taifun (Focus Inhalation)
		Turbohaler (AsraZeneca)
		Twisthaler (AstraZeneca)
		Ultrahaler (SannofiAventis)

参考文献

1 梅兴国. 把握创新制剂推动我国药业发展新机遇. 国际药学研究杂志, 2010, 37: 89-91
2 梅兴国. 微载体药物递送系统. 武汉: 华中科技大学出版社, 2009. 128-184
3 Wang J Y, Wu Q F, Li J P, et al. Photo-sensitive liposomes: chemistry and application. Mini Rev Med Chem, 2010, 10: 172-181
4 Kono K. Thermosensitive polymer-modified liposomes. Adv Drug Deliver Rev, 2001, 53: 307-319
5 Basel M T, Shrestha T B, Troyer D L, et al. Protease-sensitive, polymer-caged liposomes: a method for making highly targeted liposomes using triggered release. ACS Nano, 2011, 5: 2162-2175

- 6 Hiraka K, Kanehisa M, Tamai M, et al. Preparation of pH-sensitive liposomes retaining SOD mimic and their anticancer effect. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2008, 67: 54–58
- 7 Kobatake E, Yamano R, Mie M. Targeted delivery using immunoliposomes with a lipid-modified antibody-binding protein. *Appl Biochem Biotechnol*, 2010, 163: 296–303
- 8 Li H, Lu Y, Piao L, et al. Targeting human clonogenic acute myelogenous leukemia cells via folate conjugated liposomes combined with receptor modulation by all-trans retinoic acid. *Int J Pharm*, 2010, 402: 57–63
- 9 Mendonca L S, Moreira J N, de Lima M C, et al. Co-encapsulation of anti-BCR-ABL siRNA and imatinib mesylate in transferrin receptor-targeted sterically stabilized liposomes for chronic myeloid leukemia treatment. *Biotechnol Bioeng*, 2010, 107: 884–893
- 10 Bardonnnet P L, Faivre V, Boullanger P, et al. Glycosylated liposomes against *Helicobacter pylori*: behavior in acidic conditions. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 383: 48–53
- 11 Yativin M B, Weinstein J N, Dennis W H, et al. Design of liposomes for enhanced local release of drugs by hyperthermia. *Science*, 1978, 202: 1290–1293
- 12 Koning G A, Eggermont A M M, Lindner L H, et al. Hyperthermia and thermosensitive liposomes for improved delivery of chemotherapeutic drugs to solid tumors. *Pharm Res*, 2010, 27: 1750–1754
- 13 Kono K, Ozawa T, Yoshida T, et al. Highly temperature-sensitive liposomes based on a thermosensitive block copolymer for tumor-specific chemotherapy. *Biomaterials*, 2010, 31: 7096–7105
- 14 尤晓惠, 张慧, 潘见, 等. 紫杉醇热敏脂质体制备及抗肿瘤作用评价. *军事医学*, 2011, 35: 219–222
- 15 杨美燕. 奥沙利铂长循环热敏脂质体研究. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院. 2007
- 16 姜庆伟. 多西紫杉醇长循环热敏脂质体的研究. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院. 2007
- 17 Suzuki R, Oda Y, Utoguchi N, et al. Progress in the development of ultrasound-mediated gene delivery systems utilizing nano- and microbubbles. *J Control Release*, 2011, 149: 36–41
- 18 金义光. 自组装药物传递系统. *国际药学研究杂志*, 2010, 37: 165–169
- 19 艾萍, 金义光, 王林. 药物传送中的纳米混悬液. *国外医学药学分册*, 2005, 32: 61–63
- 20 金义光, 李广龙, 杜丽娜, 等. 核黄素衍生物高度分散制剂, 中国发明专利, 200810223485. 5, 2008
- 21 Astruc D. Dendrimers and nanosciences. *C R Chimie*, 2003, 6: 709–711
- 22 金义光, 任霞, 杜丽娜, 等. pH 敏感树枝状聚合物药物载体. 中国发明专利, 200810223486. x. 2008
- 23 邢磊, 金义光, 杜丽娜. 多功能纳米载体. *国外医学药学分册*, 2007, 34: 226–228
- 24 王辰允, 杜丽娜, 周文英, 等. 载阿霉素超声敏感纳米泡的制备与性质. *中国医院药学杂志*, 2010, 30: 97–99
- 25 杨瑞, 梅丹宇, 杨媛, 等. 紫杉醇长循环肝靶向脂质体的制备. *军事医学科学院院刊*, 2008, 32: 359–361
- 26 Tran V T, Benoti J P. Why and how to prepare biodegradable, monodispersed, polymeric microparticles in the field of pharmacy? *Int J Pharm*, 2011, 407: 1–11
- 27 Freitas S, Merkle H P, Gander B. Microencapsulation by solvent extraction/ evaporation: reviewing the state of the art of microsphere preparation process technology. *J Control Release*, 2005, 102: 313–332
- 28 艾国, 梅兴国. 缓释胸腺五肽微球的制备及体外释放的研究. *中国药理学杂志*, 2007, 42: 836–839
- 29 Li D C, Zhong X K, Zeng Z P, et al. Application of targeted drug delivery system in Chinese medicine. *J Control Release*, 2009, 138: 103–112
- 30 卞丽红, 王洪权, 张明伟, 等. PLGA 包裹的紫杉醇缓释微球的理化性质及抑瘤活性研究. *高技术通讯*, 2005, 15: 57–60
- 31 王襄平, 梅兴国. 乳酸/羟基乙酸共聚物的分子量及其单位组成比例对利培酮微球性质的影响. *中国药房*, 2007, 18: 38–41
- 32 Guan J, Zhou L, Pan Y, et al. A novel gastro-retentive osmotic pump capsule using asymmetric membrane technology: *in vitro* and *in vivo* evaluation. *Pharm Res*, 2010, 27: 105–114
- 33 Zhang Z, Peng B, Yang X, et al. Design and evaluation of a novel floating osmotic pump system. *J Pharm Pharm Sci*, 2009, 12: 129–137
- 34 Guan J, Zhou L, Nie S, et al. A novel gastric-resident osmotic pump tablet: *in vitro* and *in vivo* evaluation. *Int J Pharm*, 2010, 383: 30–36
- 35 Tuntikulwattana S, Mitrevej A, Kerdcharoen T, et al. Development and optimization of micro/nanoporous osmotic pump tablets. *AAPS PharmSciTech*, 2010, 11: 924–935
- 36 Wei L, Li J, Guo L, et al. Investigations of a novel self-emulsifying osmotic pump tablet containing carvedilol. *Drug Dev Ind Pharm*, 2007, 33: 990–998
- 37 颜琨, 梅兴国. 渗透泵给药系统设计原理、关键技术与发展动态. *国际药学研究杂志*, 2010, 37: 92–97
- 38 高春生, 梅兴国. 微丸压片技术的研究进展. *中国药理学杂志*, 2006, 41: 163–166
- 39 黄健, 高春生, 单利, 等. 酒石酸美托洛尔缓释微丸的制备及处方因素考察. *中国新药杂志*, 2006, 15: 1172–1175
- 40 Muschert S, Siepmann F, Leclercq B, et al. Simulated food effects on drug release from ethylcellulose: PVA-PEG graft copolymer-coated

- pellets. *Drug Dev Ind Pharm*, 2010, 36: 173–179
- 41 Roy P, Shahiwala A. Multiparticulate formulation approach to pulsatile drug delivery: Current perspectives. *J Control Release*, 2009, 134: 74–80
- 42 Mohamad A, Dashevsky A. *In vitro* and *in vivo* performance of a multiparticulate pulsatile drug delivery system. *Drug Dev Ind Pharm*, 2007, 33: 113–119
- 43 高春生, 单利, 黄健, 等. 盐酸二甲双胍肠溶微丸的成型工艺研究. *中国药学杂志*, 2006, 41: 1872–1876
- 44 Karrouit Y, Neut C, Wils D, et al. Novel polymeric film coatings for colon targeting: Drug release from coated pellets. *Eur J Pharm Sci*, 2009, 37: 427–433
- 45 梅兴国. 药物新剂型与制剂新技术. 北京: 化学工业出版社, 2007
- 46 陈新梅. 肺部给药研究新进展. *中国现代药物应用*, 2010, 4: 224–226
- 47 Tsapis N, Bennett D, Jackson B, et al. Trojan particles: large porous carriers of nanoparticles for drug delivery. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 12001–12005
- 48 Zhang J, Wu L, Chan H K, et al. Formation, characterization, and fate of inhaled drug nanoparticles. *Adv Drug Deliver Rev*, 2011, 63: 441–455
- 49 Behara S R B, Kippax P, McIntosh M P, et al. structural influence of cohesive mixtures of salbutamol sulphate and lactose on aerosolisation and de-agglomeration behaviour under dynamic conditions. *Eur J Pharm Sci*, 2011, 42: 210–219
- 50 Okamoto H, Danjo K. Application of supercritical fluid to preparation of powders of high-molecular weight drugs for inhalation. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2008, 60: 433–446
- 51 Pilcer G, Amighi K. Formulation strategy and use of excipients in pulmonary drug delivery. *Int J Pharm*, 2010, 392: 1–19
- 52 Sebt, T H, Amighi K. Preparation and *in vitro* evaluation of lipidic carriers and fillers for inhalation. *Eur J Pharm Biopharm*, 2006, 63: 51–58
- 53 Naikwade S R, Bajaj A N, Gurav P. Development of budesonide microparticles using spray-drying technology for pulmonary administration: design, characterization, *in vitro* evaluation, and *in vivo* efficacy study. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2009, 10: 993–1012
- 54 Klinger C, Müller B W, Steckel H. Insulin micro-and nanoparticles for pulmonary delivery. *Int J Pharm*, 2009, 377: 173–179
- 55 Zijlstra G S, Ponsioen B J, Hummel S A, et al. Formulation and process development of (recombinant human) deoxyribonuclease I as a powder for inhalation. *Pharm Dev Technol*, 2009, 14: 358–368
- 56 Pilcer G, Vanderbist F, Amighi K. Spray-dried carrier-free dry powder tobramycin formulations with improved dispersion properties. *J Pharm Sci*, 2009, 98: 1463–1475
- 57 Saluja V, Amorij J P, Kapteyn J C, et al. A comparison between spray drying and spray freeze drying to produce an influenza subunit vaccine powder for inhalation. *J Control Release*, 2010, 144: 127–133
- 58 Chrystyn H. Closer to an 'Ideal Inhaler' with the easy haler: an innovative dry powder inhaler. *Clin Drug Invest*, 2006, 26: 175–183
- 59 Newman S P. Dry powder inhalers for optimal drug delivery. *Expert Opin Biol Ther*, 2004, 4: 23–33
- 60 Hickey A J, Crowder T M. Next generation dry powder inhalation delivery systems. *Lung Biol Health Dis*, 2007, 221: 445–460
- 61 汤玥, 朱家璧, 陈西敬. 新型肺部给药系统-吸入粉雾剂. *药学报*, 2009, 44: 571–574
- 62 Islam N, Gladki E. Dry powder inhalers (DPIs)—a review of device reliability and innovation. *Int J Pharm*, 2008, 360: 1–11